

EEG-Untersuchungen über die sedierende Wirkung der Kombination von Medikamenten mit Alkohol

Thomas Konrad

'971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0030

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

EEG - Untersuchungen über die sedierende
Wirkung der Kombination von Medikamenten
mit Alkohol.

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas KONRAD

aus Bichl

München 1971

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungs-
gemeinschaft durchgeführt.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.6.1971



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Problemstellung	1
II. Methode und Material	3
III. Ergebnisse und Statistik	10
A. Schlafstiefen	10
a) t-Test	15
b) χ^2 -Test	18
B. Pulswerte	19
C. Atmungsfrequenz	22
D. Blutdruckwerte	23
E. Augenbewegungen und Mikrovibration	24
a) Langsame Augenbewegungen	25
b) Rasche Augenbewegungen	26
c) Mikrovibration	26
F. Nebenwirkungen und Ergebnisse der neurologischen Prüfungen	27
G. Überprüfung der Aussagen aus Abschnitt E	29
IV. Diskussion	31
V. Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	37

I. Problemstellung

Der moderne Straßenverkehr und auch die anderen technisierten Bereiche unserer Gesellschaft verlangen vom Menschen ein sich steigerndes Maß an Reaktionsbereitschaft und Wachheit.

Andererseits wächst der Gebrauch und Mißbrauch von Medikamenten, welche häufig in Kombination mit Alkohol unerwünschte und oft nicht voraussehbare Wirkungen entfalten. Dies wirft Probleme auf, die sowohl den Juristen als auch den Mediziner in zunehmendem Maße beschäftigen müssen.

Die additive Wirkung von Pharmaka mit Alkohol ist in einzelnen Fällen schon länger bekannt. Als Beispiele seien Sedativa, Markotika, Antihistaminika, Opiate und Monoaminooxydasehemmer angeführt (4, 10, 11, 16, 5, 26, 28). In verschiedenen Untersuchungen wurde festgestellt, daß bei Verkehrsunfällen ca. 10 - 12 % aller Beteiligten vorher ein Arzneimittel eingenommen hatten, bzw. bei 14 % aller alkoholisierten Kraftfahrer eine vorherige Arzneimittelaufnahme erfolgt war (29, 22).

Von juristischer Seite (7) wird in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, daß die dabei entstehenden Probleme heute noch juristisches Neuland seien. Mögliche strafrechtliche Folgerungen in der Zukunft betreffen dabei drei Personengruppen: die in ihrer Fahrtauglichkeit beeinträchtigten Kraftfahrer, die das Medikament verordnenden Ärzte und schließlich den Hersteller des jeweiligen Medikaments (7). Es wird dazu festgestellt, daß zwar noch kein Fall bekannt sei, in dem ein Arzt belangt worden sei, doch dies sei nur eine Frage der Zeit (7). Andererseits ist dem betroffenen Kraftfahrer nur dann ein schuldhaftes Verhalten anzulasten, wenn er über den Einfluß der Kombination Medikament - Alkohol auf die Fahrtüchtigkeit informiert war. Die Unkenntnis hinsichtlich einer medikamentösen Beeinflussung der Alkoholwirkung wird nun auch in strafrechtlichen Prozessen mehr und mehr als Verteidigungsgrund vorgebracht (7).

Es ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, pharmakologische Wirkungen auch in dieser Hinsicht zu klären und Arzneimittel, wie es verschiedentlich schon geschieht, entsprechend zu kennzeichnen (4).

Es ergeben sich hierbei verschiedene Schwierigkeiten in der Beurteilung der Veränderung alkoholbedingter Zustände durch Medikamente (11). Zum einen können nur einzelne Leistungen exakt beurteilt werden, zum anderen handelt es sich dabei oft um komplexe psychische Funktionen, welche mannigfaltigen Einflüssen ausgesetzt sind und entsprechend der biologischen Spielbreite in weitem Rahmen variieren. In großem Maße ist der Untersucher dabei auf die subjektiven Angaben der Versuchsperson angewiesen. Zu einer exakten Beurteilung ergibt sich aber die Notwendigkeit, objektive Untersuchungsmethoden anzuwenden. Moderne psychodiagnostische Tests lassen eine weitgehende Objektivierung zumal im Reihenversuch zu (5a). Andererseits bietet sich das Elektroenzephalogramm als exakte Meßmethode an. Man muß sich dabei allerdings vor Augen halten, daß immer nur Einzelleistungen und -funktionen beurteilt werden können, doch sollte es möglich sein, aus einem Mosaik von Einzelleistungen ein klares Bild zu erhalten.

In dieser Arbeit wird der Einfluß verschiedener Medikamente auf die Ermüdungswirkung des Alkohols untersucht.

II. Methode und Material

Untersucht wurden 12 freiwillige, gesunde Versuchspersonen im Alter von 23 bis 29 Jahren. Davon waren 7 Personen weiblichen, 5 Personen männlichen Geschlechts. Fast ausnahmslos handelte es sich um medizinisch vorgebildete Personen (Medizinstudenten, medizinisches Personal).

Der Versuch wurde im Doppelblindverfahren (25) durchgeführt, d.h. weder Untersucher noch Versuchsperson war bekannt, um welche Medikamente es sich bei den eingenommenen handelte. Jede der 12 Versuchspersonen unterzog sich 3 Versuchen, wobei jeweils ein mit X, Y und Z bezeichnetes Medikament zusammen mit einer Menge von 1,68 ml/kg Körpergewicht eines 38 Vol.-%igen klaren Schnapses (Doornkaat) eingenommen wurde.

Kurz vor der Einnahme wurden jeweils Puls und Blutdruck (nach Riva Rocci) gemessen und einfache Koordinationsprüfungen vorgenommen. Diese setzten sich zusammen aus dem Rhombergschen Versuch, dem Finger-Nase Versuch, dem Finger-Finger Versuch und dem Gehen auf einer geraden Linie mit geschlossenen Augen.

Zur Zeit $t:0$ nahmen die Versuchspersonen das mit X, Y oder Z bezeichnete Medikament ein, das heißt nach Beendigung der oben angeführten Untersuchungen.

Nach 50 Minuten ($t:50$) wurden nach erneuter Registrierung von Puls, Blutdruck und der Gleichgewichtsprüfungen 1,68 ml/kg Körpergewicht des 38 Vol.prozentigen Schnapses in der Zeit von 5 Minuten getrunken. Etwa eine Viertelstunde später (vereinzelt mußten Verzögerungen wegen schlecht sitzender Elektroden in Kauf genommen werden) wurde mit der Registrierung des EEG's begonnen.

Die EEG-Schreibung wurde 1 Stunde lang auf einem 12 Kanalgerät (Fa. Hellige) durchgeführt. Dabei wurde auf 8 Kanälen das EEG registriert, die restlichen Kanäle wurden dazu benutzt, um das EKG (Ableitung 1), das Oculogramm, ein Mechanogramm (Philips Erschütterungsmesser) und die Atmung (Quetschkondensator) aufzuzeichnen (Abb. 1).

Am Ende der EEG-Schreibung (t:125) wurden erneut Puls, Blutdruck und Gleichgewichtsprüfungen untersucht. Jede Versuchsperson berichtete außerdem über ihre subjektiven Erfahrungen während des Versuchs.

Tabelle 1 Schema zur Versuchsanordnung

Vp. 4	No.	He.	25 J.	67 kg				
t:0	Einnahme Test- substanz		RR	Puls	Rhomberg	FNV	FFV	Gehen auf gerader Linie
t:50	Einnahme C_2H_5OH		RR	Puls	"	"	"	"
t:65	EEG - Anfang		"	"	"	"	"	"
t:125	EEG - Ende		"	"	"	"	"	"

Bei der Reihenfolge der Verabreichung der Medikamente X, Y und Z wurde ein Variationsschema eingehalten, welches verhindern sollte, daß in den Ergebnissen die Gewöhnung an die doch zunächst unangenehme Lage (Druck der Elektroden am Kopf, Zwang zur ruhigen Lage) während der EEG-Schreibung zum Ausdruck kam.

Abb.1

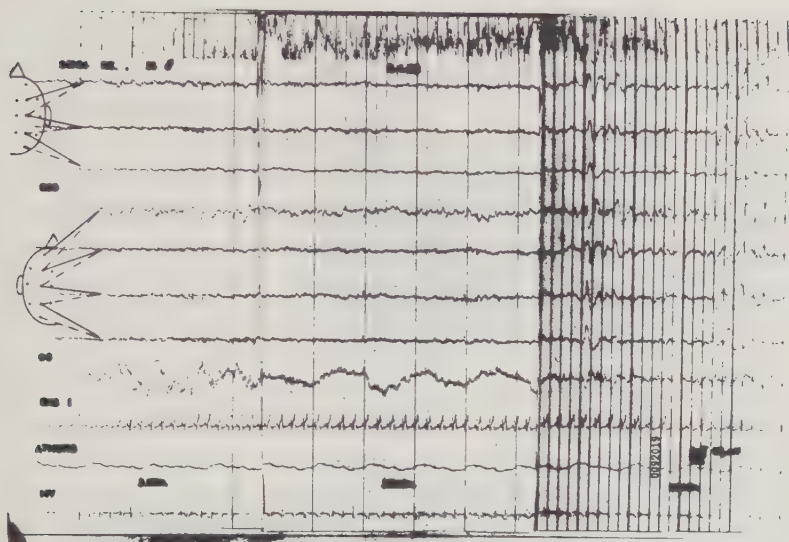


Abb. 1 gibt die auf dem Hellige-Gerät aufgezeichneten Kurven aus EEG, Oculogramm, EKG (Abl.I), Atmung und Mikroviolation bei einer Versuchsperson im Versuch Z (Promethazin-Alkohol) wider. Die Abbildung zeigt je 20 Sekunden der 3., der 29. und der 50. Minute.

In der 3. Minute herrschen im EEG α -Rhythmus, im Oculogramm (OG) Lidflattern und rasche Bulbusbewegungen vor. Die Mikroviolation (MV) zeigt synchron zum EKG die Erschütterung durch den Herzschlag an. Hier befindet sich die Versuchsperson im Stadium Ao.

Während der 29. Minute sind im EEG die α -Wellen verringert, dafür machen sich stärker δ - und θ -Aktivitäten bemerkbar. Im Oculogramm (OG) treten nun die typischen langsamen Augenbewegungen (LAB) auf. Dies entspricht einem B_0 - B_1 -Stadium. Die 50. Minute schließlich zeigt die Kriterien des D1-Stadiums: langsame δ -Aktivitäten beherrschen das Bild, das Oculogramm zeigt keine Bewegungen.

Tabelle 2 Variationsschema

	Versuch 1	Versuch 2	Versuch 3
Vp. 1	Y	Z	X
Vp. 2	X	Y	Z
Vp. 3	Z	Y	X
Vp. 4	X	Y	Z
Vp. 5	Y	X	Z
Vp. 6	X	Y	Z
Vp. 7	Z	Y	X
Vp. 8	Y	Z	X
Vp. 9	X	Z	Y
Vp. 10	Z	Z	Y
Vp. 11	Z	X	Y
Vp. 12	Y	X	Z

Bei den untersuchten Medikamenten, welche in Form (Kapseln), Größe und Farbe vollkommen identisch waren, handelte es sich um folgende Substanzen:

Substanz X: 50 mg d, l-PPS (Freiname: Propiramfumarat,
Prüfbezeichnung: Bayer 4503)

Substanz Y: Placebo

Substanz Z: 50 mg Promethazin (Atosil^R)

Dieser Schlüssel wurde bei Abschluß der Versuche und nach statistischer Sicherung der Ergebnisse bekanntgegeben. Testsubstanz X, d, l - PPS (dl-N-2-N-(Piperidinopropyl)-N-(2-pyridil)-propionsäureamid) ist ein mittelstark wirk-sames Analgetikum, welches von Hiltmann u.a. 1961 synthe-tisiert und von Hoffmeister u.a. 1962 pharmakologisch untersucht wurde (9).

Die analgetische Wirkung dieser Substanz ist der des Codeins vergleichbar (9). Damit steht es in der analgeti-schen Wirkung zwischen Morphin und den Pyrazolonen. Hoffmeister (9) gelangte anhand tierexperimenteller EEG-

Untersuchungen mit d-PPS und l-PPS zu folgenden Ergebnissen:

d-PPS aktivierte das EEG bei den untersuchten Tieren (Ratte und Katze), d.h. es erfolgte eine Verschiebung der Vigilanz in Richtung wach.

l-PPS dagegen desaktivierte insgesamt das EEG, wobei nach Frequenzanalyse das Phänomen der dissoziativen Vigilanzverschiebung zu beobachten war. Der Begriff der dissoziativen Vigilanzverschiebung beinhaltet ein unterschiedliches Vigilanzmuster in verschiedenen Hirnteilen, d.h. Verschiebung der Vigilanz in einzelnen Hirnarealen nach wach, in anderen in Richtung Schlaf (1).

Bei unseren Versuchen wurde, wie oben erwähnt, d,l-PPS, also das Razemat untersucht.

Substanz Y = 50 mg Atosil (Promethazin) (N-(2'-Dimethylaminopropyl)phenothiazin) ist ein seit Jahren bewährtes Phenothiazinderivat mit sedierender, antihistaminischer, antiemetischer, spasmolytischer und vegetativ dämpfender Wirkung. Promethazin verstärkt die Alkoholwirkung erheblich (6, 27, 15) und wird in einer Stellungnahme der Bundesärztekammer "zur Einschränkung der Verkehrstauglichkeit durch Arzneimittel" vom 10.1.64 angeführt (24).

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, daß es sich beim Einfluß von Promethazin auf die Alkoholwirkung nicht, wie fälschlicherweise oft angenommen, um eine Potenzierung, sondern um additive Effekte handelt (6).

Neuere Arbeiten machten deutlich, daß der Einfluß von Atosil auf die visuell gesteuerte Motorik (hand-eye coordination) sich nach einer Latenzzeit von einer Stunde negativ auszuwirken beginnt und sein Maximum nach drei Stunden erreicht (19). In anderen Untersuchungen über die EEG-Effekte von Antihistaminika zeigte Promethazin (Atosil) und Diphenhydramin die stärksten und anhaltendsten Effekte (20). Dabei wurden Rhythmusveränderungen vom normalen alpha-Rhythmus zu langsamen, unrythmischen Delta- und Theta-Aktivitäten beobachtet, von denen aber angenommen

wurde, daß sie unspezifisch und nur dem durch Promethazin induzierten Schlaf zuzuordnen seien (17).

Die motorische Aktivität wird unter Promethazin im Gegensatz zu Chlorpromazin selbst in sehr hoher Dosierung nur wenig unterdrückt (8).

In unserer Untersuchung wurde Promethazin in einer Dosierung von 50 mg verabreicht, ohne Berücksichtigung des Körpergewichts der Versuchspersonen. Eine Stunde nach der Verabreichung wurde mit dem EEG begonnen, zu der Zeit also, zu welcher der Wirkungseintritt zu erwarten war.

Die Auswertung der EEG-Kurven erfolgte durch visuelles Beurteilen, wobei in 40"-Perioden die mittlere Schlaftiefe entsprechend den Angaben von Loomis (18) geschätzt und die Ergebnisse in eine Schlaftiefenkurve übertragen wurde (siehe auch Tabelle 3).

Aus den erhaltenen Schlaftiefen wurden die Mittelwerte errechnet und Mittelwertkurven angefertigt. Außerdem wurden die Ergebnisse einem statistischen Vergleich unterworfen. Angewandt wurden der t-Test (Student) (3, 23) und der χ^2 -Test (21).

Tabelle 3 Schlafstadien (nach Kugler (12))

Stadienbezeichnung		Verhalten	EEG -	Muster
Gibbs	Loomis		Führendes Kennzeichen	Reaktion
very light A sleep		Wachheit A ₀	Normvariante	Lidschlußeffekt
		Ermüdung A ₁	α - diffus	Lidschlußeffekt
		A ₂	α - spärlich	
B		Nullstadium B ₀	flache δ	fehlt
		Einschlafen B ₁	α klein	
		B ₂	α hoch	Vertex - Wellen
light sleep C		leichter Schlaf C ₀	hohe δ , 30%	K-Komplex
		C ₁	hohe δ , 50%	
		C ₂	hohe δ , 80%	
moderately deep sleep D		mittlerer Schlaf D ₀	δ , 30%	breite K-Komplexe - Aktivität
		D ₁	δ , 50%	
		D ₂	δ , 80%	
very deep sleep E		tiefer Schlaf E	δ kontinuierlich	fehlt
early morning sleep		Periode der Augenbewegun- gen	A ₁ - B ₂	fehlt oder Vertexwellen

III. Ergebnisse

A) Schlaftiefen

Aus den erhaltenen Schlaftiefenkurven seien diejenigen von zwei Versuchspersonen dargestellt, welche als Extrembeispiele gewertet werden können (Abb. 2 und Abb. 3). Wie aus den Abbildungen 2 und 3 ersichtlich ist, zeigen die Versuchspersonen bezüglich der Schlaftiefe ein sehr unterschiedliches Verhalten.

Die Versuchsperson in Abb. 2 bietet insgesamt nur sehr niedrige Schlaftiefenwerte, die Versuchsperson in Abb. 3 dagegen sehr hohe. Setzt man jedoch die Werte aus den Versuchen X, Y und Z zueinander in Relation, so erkennt man deutlich, daß die Schlaftiefenwerte aus Versuch Z bei beiden Versuchspersonen sehr viel höher ausfallen als bei den Versuchen X und Y. Dieses Verhalten war bei zehn von zwölf Versuchspersonen zu beobachten.

Um diese Ergebnisse zahlenmäßig darstellen zu können, wurde eine Mittelwertsberechnung angestellt. Dazu mußten die einzelnen Schlaftiefen A_0 , A_1 , A_2 , B_0 usw. in ganze Zahlen überführt werden: also $A_0 = 1$, $A_1 = 2$ usw.

Dabei ergab die Errechnung der mittleren Schlaftiefensumme pro Person im Versuch X: 240 (Propiramfumarat)

im Versuch Y: 246 (Placebo)

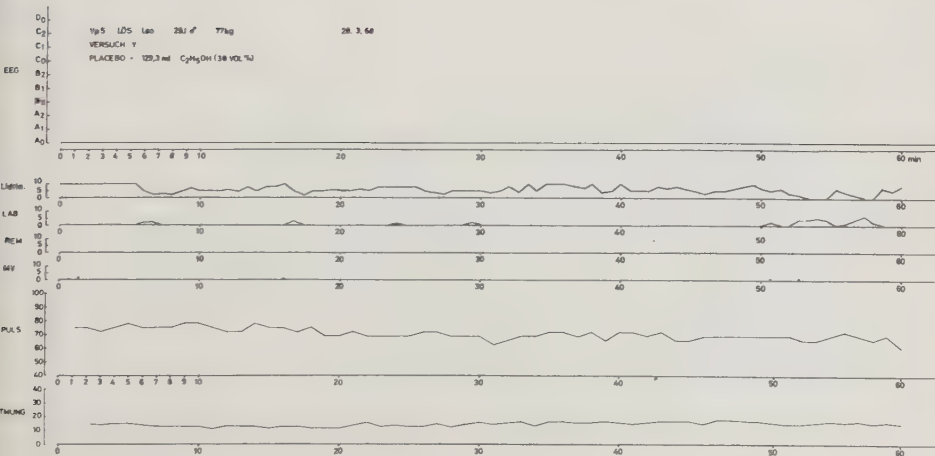
im Versuch Z: 377 (Promethazin)

Ungerechnet auf die mittlere Schlaftiefe (bezogen auf das 40"-Intervall) ergibt sich für Versuch

X: 2,62 (Propiramfumarat), das entspricht einer Schlaftiefe zwischen A_1 und A_2

Y: 2,66 (Placebo), das entspricht ebenfalls einer Schlaftiefe zwischen A_1 und A_2

Z: 4,14 (Promethazin), das entspricht einer Schlaftiefe von wenig über B_0



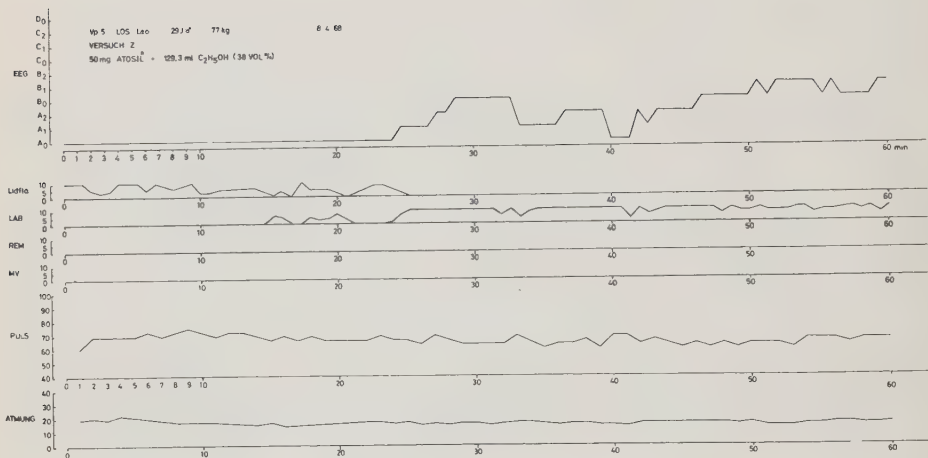
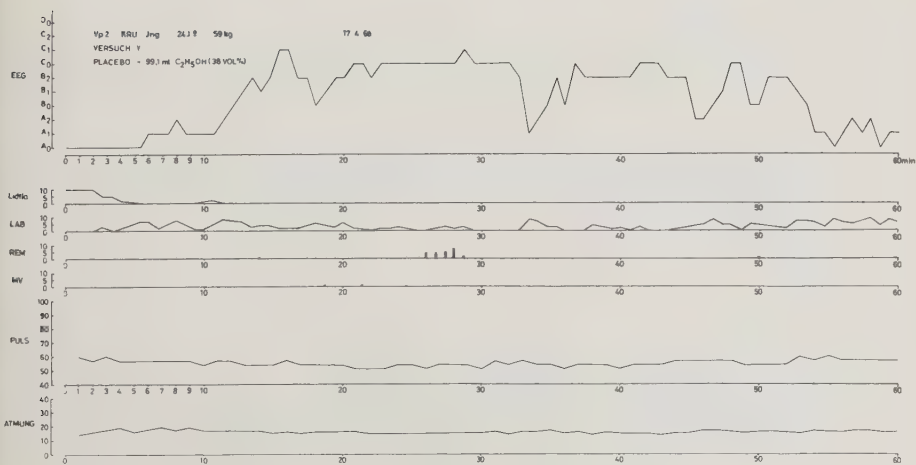
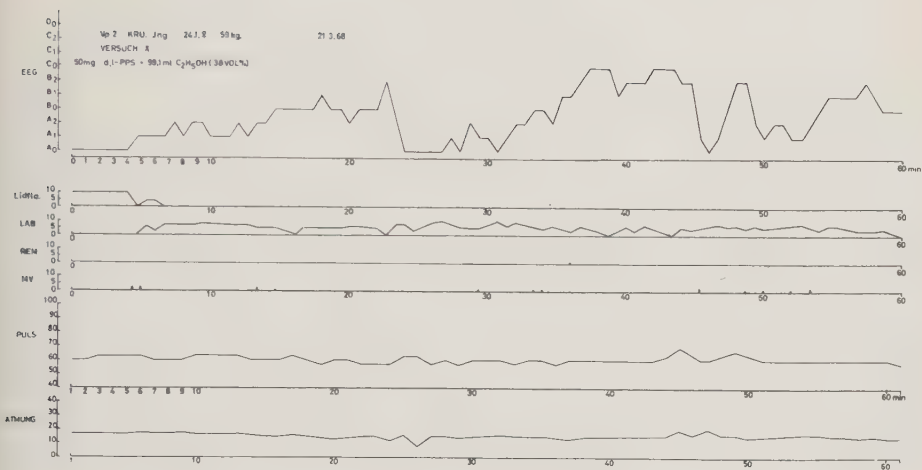


Abbildung 2

Abb. 2 zeigt, graphisch dargestellt, die Schlafstiefenkurven und die Werte aus Oculogramm (OG), Mikro vibration (MV), EKG und Atmung einer Versuchsperson jeweils aus den Versuchen X, Y und Z. Im Oculogramm sind enthalten Lidflattern (Lidfla), langsame Augenbewegungen (LAB) und rasche Augenbewegungen (REM). Die Versuchsperson zeigt im Placeboversuch (Y), abgesehen von einigen LAB, keine Ermüdungserscheinungen. Versuch Z weist die höchsten Schlafstiefen auf.

Abbildung 3



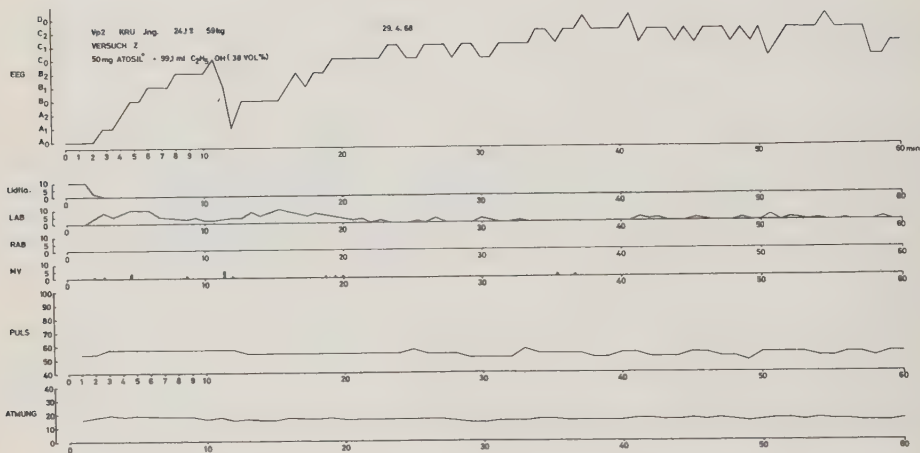


Abbildung 3

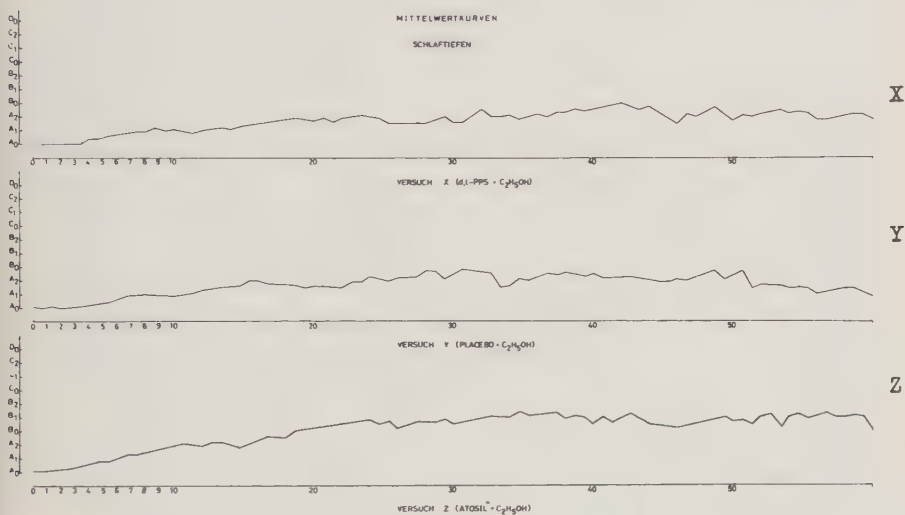
Abb. 3 zeigt Schlaftiefe, Oculogramm (OG), Mikrovibration (MV), EKG und Atmung einer Versuchsperson aus den Versuchen X, Y und Z.

Die Versuchsperson zeigt nach Placebo und Alkohol (Y) spontane Schläfrigkeitsstadien; ebenso nach Propiramfumarat und Alkohol (X).

Nach Promethazin und Alkohol (Z) ist der Schlaf jedoch deutlich tiefer.

Bei der Darstellung der Mittelwertkurven wurden die Mittelwerte aus den ersten 40"-Epochen aller Kurven einer Gruppe, aus den zweiten, dritten und allen weiteren zusammengehörigen 40"-Epochen gebildet und als Kurven gezeichnet.

Abbildung 4



Mittelwertkurven der Schlaf-tiefen aus den Versuchen

X = Propirarnfumarat, Y = Placebo und Z = Promethazin.

Deutlich höhere Schlaf-tiefen bei Versuch Z.

Anschließend wurden die Ergebnisse statistisch miteinander verglichen, und zwar mittels des t-Tests (Student) und des χ^2 -Tests (3, 21, 23).

a) t-Test:

Hierzu wurden die Schlaf-tiefensummen xi jeder Versuchsperson aus den einzelnen Versuchen X, Y und Z, gemäß dem oben angegebenen Index (A₀ = 1, A₁ = 2 usw.) ermittelt und tabellarisch festgehalten (Tabelle 4).

Tabelle 4

t-Test

Vp.	Versuch X			Versuch Y			Versuch Z		
	xi	x-xi	(x-xi) ²	xi	x-xi	(x-xi) ²	xi	x-xi	(x-xi) ²
1	181	59	3481	202	44	1936	271	106	11236
2	311	71	5041	340	94	8836	626	249	62001
3	356	116	13456	441	195	38025	467	90	8100
4	139	101	10201	190	56	3136	297	80	6400
5	100	140	19600	91	155	24025	220	157	24649
6	91	149	22201	108	148	19044	347	30	900
7	258	18	324	372	126	15876	320	57	3249
8	192	48	2034	212	34	1156	439	62	3844
9	335	95	9025	273	27	729	417	40	1600
10	382	142	20164	227	19	361	396	19	361
11	213	27	729	268	22	484	212	165	27225
12	316	76	5776	229	17	289	507	130	16900
$\sum xi = 2847 \quad \sum (x-xi)^2 = 112302$				$\sum xi = 2953 \quad \sum (x-xi)^2 = 113897 \quad \sum xi = 4519 \quad \sum (x-xi)^2 = 166456$					
$\bar{x}_x = 240$				$\bar{x}_y = 246$			$\bar{x}_z = 377$		

Anhand der Tabelle 4 erfolgte die weitere Berechnung:

1. Versuch X

Die Standardabweichung errechnet sich nach der Formel

$$s_{Xi} = \sqrt{\frac{(X - x_i)^2}{n - 1}} = \sqrt{\frac{112302}{12 - 1}} = 101$$

Demnach ergeben sich die Standardwerte: 240 ± 101

a. 139

b. 341

Berechnung des mittleren Fehler des Mittelwertes:

$$\bar{sX} = \frac{s_{Xi}}{\sqrt{n}} = \frac{101}{\sqrt{12}} = 28,8$$

2. Versuch Y

Die Berechnung erfolgt hier analog:

$$s_{Xi} = \sqrt{\frac{113897}{11}} = 102; \quad \text{Standardwerte: } 246 \pm 102$$

a. 144

b. 348

$$\bar{sX} = \frac{102}{\sqrt{12}} = 29,5 \quad \text{Mittlerer Fehler des Mittelwertes}$$

3. Versuch Z

Analog ergibt sich hier:

$$s_{Xi} = \sqrt{\frac{166465}{11}} = 123 \quad \text{Standardwerte: } 377 \pm 123$$

a. 254

b. 500

$$\bar{sX} = \frac{102}{\sqrt{12}} = 34,1 \quad \text{Mittlerer Fehler des Mittelwertes}$$

Die Ergebnisse der drei Versuchsreihen wurden miteinander verglichen:

aa) Vergleich der Ergebnisse aus den Versuchen X und Y
(t-Test)

$$t = \frac{D}{sD} ; \quad (I) \quad D = \bar{X}_X - \bar{X}_Y; \quad (II)$$

$$sD = \sqrt{s\bar{X}_X^2 + s\bar{X}_Y^2} \quad (III)$$

$$D = 240 - 246 = -6 = D$$

$$sD = \sqrt{28,8^2 + 29,5^2} = \sqrt{1699,69} = sD$$

$$sD = \pm 41,2$$

$$II+III \text{ in } I \quad t = \frac{-6}{-41,2} = \underline{\underline{-0,14}}$$

p gehört zu einem t von $m = (n - 1) = 11$ Freiheitsgraden:
 $p = 0,9$; das entspricht einer Sicherheit von 10 %! Das
heißt die Wahrscheinlichkeit, daß sich die beiden Ergeb-
nisse aus den Versuchsreihen X und Y unterscheiden, be-
trägt 10 %. Ein Unterschied ist nicht signifikant, die
beiden Ergebnisse unterscheiden sich nicht.

bb) Vergleich der Ergebnisse aus den Versuchen Y und Z

Hier gelten natürlich die gleichen Bedingungen wie bei aa).

$$D = 246 - 377 = 131; \quad sD = \pm \sqrt{2033,06} = \pm 45,1$$

$$t = \frac{131}{45,1} = 2,90$$

dazu wieder ein p von $m = 11$ Freiheitsgraden: $p = 0,02 - 0,01$

Dies entspricht einer Sicherheit von 98 % bis 99 %.

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen aus den Versuchs-
reihen Y und Z ist s i g n i f i k a n t .

cc) Vergleich der Ergebnisse aus den Versuchen X und Z

$$D = 240 - 377 = -137; \quad sD = \pm \sqrt{1992} = \pm 44;$$

$$t = \frac{137}{44} = 3,11$$

dazu ein p von 11 Freiheitsgraden: $p < 0,01$

Das entspricht einer Sicherheit von mehr als 99 %!

Der Unterschied zwischen den Ergebnissen aus den Versuchen X und Z ist **s i g n i f i k a n t !**

b) χ^2 -Test

Dieser Test wurde nur angewandt, um auf eine statistische Sicherung eines Unterschiedes der Ergebnisse aus Versuch X und aus Versuch Z einzugehen. Der Versuch Y wurde nicht zum Vergleich herangezogen.

Ausgehend von der Hypothese: Versuch X ungleich Versuch Z, wird die Kontingenztafel nach folgender Überlegung aufgestellt:

Vergleich der Zahl der A_0 -Werte mit der Zahl der $> A_0$ -Werte, wobei dann wieder Schlaftiefen von $A_1 = 2 A_0$, $A_2 = 3 A_0$ usw. sind. Es werden, wie auch schon bei der Berechnung der t-Werte, die Schlaftiefen in ganze Zahlen überführt. In dieser Weise werden die beiden Versuchsreihen X und Z gegenübergestellt und miteinander verglichen.

Zunächst werden also die Summen der A_0 -Werte gebildet:

$$\{ A_{0X} \text{ (Versuch X)} = 362$$

$$\{ A_{0Z} \text{ (Versuch Z)} = 196$$

Dann die Summen der A_0 -Werte:

$$\{ > A_{0X} \text{ (Versuch X)} = 2512$$

$$\{ > A_{0Z} \text{ (Versuch Z)} = 4323$$

Danach wird die Kontingenztafel gebildet (Tabelle 5):

Tabelle 5

Kontingenztafel

	$> A_o$ (Schlaf)	A_o (Wach)	Total
Versuch X	2512 (a)	362 (b)	2874 (a+b)
Versuch Z	4323 (c)	196 (d)	4519 (c+d)
Total	6835 (a+c)	558 (b+d)	7383 (N)

Nun wird χ^2 errechnet nach der Formel:

$$\chi^2 = \frac{N ((ad) - (bc))^2}{(a+b) (c+d) (a+c) (b+d)}$$

$$\chi^2 = \frac{7393 ((4323 \times 362) - (2512 \times 196))^2}{6835 \times 558 \times 2874 \times 4519} = 172 = \chi^2$$

Dem entspricht ein p von 0,0005; die Ergebnisse aus den Versuchen X und Z unterscheiden sich mit einer Sicherheit von mehr als 99,995 %. Der Unterschied ist signifikant!

B) Pulswerte

Die Pulsfrequenzen wurden, wie in Abschnitt II beschrieben, vor und nach der EEG-Kontrolle palpatorisch gezählt, während des EEG's aus dem auf Kanal 10 abgeleiteten EKG (I) gemessen. Die so erhaltenen Werte sind insofern unterschiedlich zu beurteilen, als bei den während des EEG's gemessenen Werten die Versuchspersonen lagen, während sie bei den anderen Messungen standen.

Diese Pulswerte aus den drei Versuchsreihen werden deshalb zunächst getrennt dargestellt.

Tabelle 6 zeigt die palpatorisch bestimmten Pulswerte:

Tabelle 6

	Versuch X			Versuch Y			Versuch Z		
Vp. 1	76	80	68	76	80	80	84	84	84
Vp. 2	92	84	80	68	72	60	72	76	60
Vp. 3	100	96	64	76	72	72	76	80	72
Vp. 4	88	76	72	88	68	65	72	72	72
Vp. 5	84	76	68	80	76	68	72	80	72
Vp. 6	100	92	80	80	80	80	72	84	84
Vp. 7	68	56	44	64	56	52	48	48	54
Vp. 8	84	80	80	92	80	76	84	84	64
Vp. 9	84	80	72	80	90	80	88	88	72
Vp.10	80	76	68	88	80	72	84	80	80
Vp.11	96	74	72	92	74	76	100	84	80
Vp.12	76	80	64	84	80	68	84	72	68
Spalte	1	2	3	1	2	3	1	2	3

Zu Tabelle 6 und 7:

Spalte 1: Pulswerte vor Einnahme von X, Y und Z.

Spalte 2: Pulswerte nach Einnahme von X, Y und Z;
vor Einnahme von C_2H_5OH .

Spalte 3: Pulswerte am Ende der Versuche.

Auch hier wurden wieder Mittelwerte gebildet (Tabelle 7).

Tabelle 7 Pulsmittelwerte der manuellen Messungen

	Versuch X			Versuch Y			Versuch Z		
Puls/min	85,6	79,1	69,3	80,6	77,3	70,7	78,0	75,3	72,0
Spalte	1	2	3	1	2	3	1	2	3

Die Pulswerte, welche während des EEG's ermittelt wurden, ergaben bei der Mittelwertberechnung folgende Ergebnisse:

Durchschnittliche Pulsfrequenz bei Versuch X: 64,78/min
 bei Versuch Y: 66,75/min
 bei Versuch Z: 64,66/min

Hier ist also bei Testsubstanz X (d,l-PPS) und bei Testsubstanz Z (Promethazin) gegenüber dem Placeboversuch eine geringe Pulsverlangsamung festzustellen.

Der besseren Übersicht halber seien die Pulsmittelwerte vor Verabreichung der Testsubstanzen (t:0), nach Verabreichung der Testsubstanzen aber vor der Alkoholgabe (t:50'), die Mittelwerte aus der EKG-Schreibung (t:65'-125') und schließlich wieder die manuell gemessenen Werte am Ende des Versuchs (Tabelle 8) dargestellt.

Tabelle 8 Zusammenfassung der Pulsmittelwerte

	t:0	t:50'	t:65'-125' EKG	t:125' (Versuchsende)
Versuch _X	85,6	79,1	64,78	69,3
Versuch _Y	80,6	77,3	66,75	70,3
Versuch _Z	78,0	75,3	64,66	72,0
	sitzend		liegend	sitzend

Der leichte Pulsfrequenzabfall von t:0 auf t:50' in allen drei Versuchen bedarf einer weiteren Klärung.

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, zeigten bei dem Versuch X 10 von 12 Versuchspersonen dieses Verhalten. Im Versuch Y waren es 7 von 12, beim Versuch Z nur 3 von 12, allerdings hier so stark, daß sich in den Mittelwerten ein ähnlicher Pulsfrequenzabfall bemerkbar macht wie bei dem Versuch Y.

C) Atmungsfrequenz

Die Atmung wurde (wie im Abschnitt II beschrieben) 1 Stunde lang kontinuierlich registriert.

Auch hier wurde eine Mittelwertberechnung angestellt, die zu folgenden Ergebnissen führte:

Versuch X 14,6/min

Versuch Y 15,46/min

Versuch Z 15,53/min

Die Häufigkeit der Verteilung lag dabei folgendermaßen (Tabelle 9):

Tabelle 9 Prozentuale Verteilung der Atmungs-
frequenzen aus den Versuchen X, Y und Z

Versuch X	Versuch Y	Versuch Z
13/min : 10 %	13/min : 0 %	13/min : 0 %
14/min : 63,3 %	14/min : 3,3 %	14/min : 1,7 %
15/min : 26,7 %	15/min : 51,7 %	15/min : 50 %
16/min : 0 %	16/min : 40 %	16/min : 41,6 %
17/min : 0 %	17/min : 5 %	17/min : 6,7 %

Hier weicht also das Ergebnis aus Versuch X deutlich von denen des Placeboversuchs (Y) und des Versuchs Z ab. Die häufigste Atemfrequenz lag im Versuch X bei 14/min, in den Versuchen Y und Z bei 15 - 16/min.

D) Blutdruckwerte

Die zur Zeit t:0, t:50 und t:125' ermittelten Blutdruckwerte sind in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Die Mittelwerte ergeben folgendes Bild:

V e r s u c h X			V e r s u c h Y			V e r s u c h Z		
t:0'	t:50'	t:125'	t:0'	t:50'	t:125'	t:0'	t:50'	t:125'
111/84	113/77	103/75	114/76	109/75	102/75	112/78	112/77	100/70

Aus den Mittelwerten läßt sich entnehmen, daß bei dem Versuch X zur Zeit t:50', also vor Alkoholeinnahme eine geringe zufallsbedingte Blutdrucksteigerung vorhanden ist, die bei den Versuchen Y und Z nicht zu bemerken ist. Im Gegenteil macht sich im Versuch Y zu diesem Zeitpunkt eine geringe Blutdrucksenkung bemerkbar. Die Werte zum Zeitpunkt t:125' zeigen durchweg niedrigere Werte, was rein orthostatisch zu erklären ist (Versuchspersonen lagen während der EEG-Schreibung).

Versuch Z zeigt hier eine etwas stärkere Blutdrucksenkung, sowohl systolisch als auch diastolisch, was mit den höheren Schlaf tiefenwerten des Versuches Z vereinbar erscheint.

Tabelle 10

Blutdruckwerte

	Versuch X			Versuch Y			Versuch Z		
Vp. 1	105/80	100/90	110/90	115/80	110/90	115/90	110/80	110/80	105/70
Vp. 2	125/60	115/75	105/90	100/70	110/70	110/70	110/70	95/60	105/70
Vp. 3	100/75	110/65	100/70	115/85	100/85	105/80	115/60	95/60	95/70
Vp. 4	120/80	110/80	105/60	125/70	110/65	95/70	105/80	100/80	95/60
Vp. 5	105/90	140/90	125/90	135/90	115/80	115/80	125/80	130/80	125/90
Vp. 6	120/80	125/80	105/70	110/80	125/80	110/70	110/80	120/80	110/75
Vp. 7	110/90	105/80	95/80	105/80	110/80	90/80	115/80	120/80	95/80
Vp. 8	100/80	110/85	95/70	110/80	115/80	110/75	110/80	110/85	100/70
Vp. 9	125/70	125/80	95/70	100/60	105/70	90/60	110/70	110/70	90/60
Vp. 10	105/80	115/70	105/70	130/70	110/60	100/70	125/90	130/85	110/80
Vp. 11	100/70	110/70	110/75	110/70	110/70	100/80	105/85	105/80	80/80
Vp. 12	120/65	90/60	90/60	110/80	105/70	95/70	110/85	115/80	90/60
	t:0'	t:50'	t:125'	t:0'	t:50'	t:125'	t:0'	t:50'	t:125'

2) Augenbewegungen und Mikrovibration (Mechanogramm)

Neben den Elektroenzephalographischen Verschiebungen, die uns eine Qualifizierung der Vigilanz erlauben, können Augenbewegungen als weiteres Kriterium hinzugezogen werden (13, 14).

Die langsamen Augenbewegungen (LAB), rhythmische, langsame, große, horizontale Augenbewegungen treten in den klassischen B-Stadien auf (17). Dement und Kleitmann (2) entdeckten 1957 eine Schlafphase, die sich von den klassischen Stadien durch relativ flache und rasche EEG-Potentiale unterscheidet. In dieser Phase treten rapid eye movements (REM) (rasche Augenbewegungen) auf.

Diese Phase wird auch "paradoxe Schlafphase" genannt. Sie steht in enger Beziehung zu den Träumen; deshalb wird sie auch als Traumstadium gedeutet (14).

Paradoxe und orthodoxe Stadien weisen weiterhin folgende Unterschiede auf (14):

Paradoxe	Orthodoxe
= REM-Perioden	= Non-REM-Perioden
REM (rasche Augenbewegungen)	LAB (langsame Augenbewegungen)
flache, rasche EEG-Aktivität	hohe, langsame EEG-Aktivität
Erlöschen tonischer Aktivität, jedoch periodische	tonische und periodische
Muskelaktionen	Muskelaktionen
Träume häufiger (80%)	Träume offenbar selten

In unseren Versuchen wurden, sowohl die langsamen Augenbewegungen (LAB) als auch die raschen Augenbewegungen (REM) im 40"-Intervall ausgezählt und in Kurven graphisch dargestellt (Abb. 2 und 3).

a) Die Summe aller langsamen Augenbewegungen (LAB) ergab in Versuch X: 4375, Versuch Y: 2778, Versuch Z: 3939.

Dem entspricht ein Mittelwert von

362/	Person im Versuch X
231/	Person im Versuch Y LAB
328/	Person im Versuch Z

Die höchste Zahl der langsamen Augenbewegungen weist also Versuch X auf, gefolgt von Versuch Z. Im Versuch Y dagegen traten die LAB ca. 30 % seltener auf. Setzt man die LAB-Zahl aus Versuch X gleich 100, so erhält man:

Versuch X:	100 % (Propiramfumarat)
Versuch Y:	64 % (Placebo)
Versuch Z:	90 % (Promethazin)

Entsprechend der höchsten Anzahl an LAB-Werten im Versuch X (Propiramfumarat) müssen dort auch die meisten B-Werte aufgetreten sein. Hält man sich daneben die Schlafstiefen-

summen aus den Versuchen X und Y (Placebo), welche keinen signifikanten Unterschied zeigten, vor Augen, so muß man daraus schließen, daß beim Versuch Y, neben vielen A_0 -Werten, sehr viele hohe Werte auftreten, während bei dem Versuch X die Schlaftiefen relativ gleichmäßig verteilt auftraten.

Aus dem Versuch Z (Promethazin) ergibt sich analog die Kombination von mittleren Werten (B) mit relativ hohen Werten(C).

b) Die raschen Augenbewegungen wurden gleichermaßen ausgewertet. Dabei ergab sich als Summe aller REM-Werte im

Versuch X (Propiramfumarat): 129

Versuch Y (Placebo): 40

Versuch Z (Promethazin): 26

Entsprechend ergeben sich Mittelwerte von

ca. 11/Person im Versuch X

" 3/Person im Versuch Y REM

" 2/Person im Versuch Z

Das bedeutet, daß im Versuch X ca. 70 % häufiger REM-Perioden auftraten, als im Versuch Y und ca. 80 % häufiger als im Versuch Z.

Insgesamt traten diese REM-Perioden im Versuch X bei 7 Personen, im Versuch Y bei 4 Personen und im Versuch Z bei 5 Personen auf. Nur eine Person zeigte REM-Perioden durchgehend bei allen drei Versuchen.

c) Die Mikrovibrationen, welche Erschütterungen des Untersuchungsbettes durch Myokloni und andere Bewegungen der Versuchsperson ausdrücken, wurde ebenfalls im 40"-Intervall ausgewertet. Dabei ergab sich als Summe aller Erschütterungen bei dem Versuch

X: 118, bei Y: 165, bei Z: 149.

Diese Zahlen beinhalten auch Bewegungen der Versuchspersonen im A_0 -Stadium, also bei Wachheit. Zusätzlich wurden deshalb nur diejenigen Mikrovibrationen ausgezählt, welche bei einem Vigilanzmuster von A_2 und darüber auftraten.

Die Summe aller Mikrovibrationen in $> A_1$ -Stadien betrug im Versuch X: 44, im Versuch Y: 34, im Versuch Z: 78. Setzt man diese Zahlen in Beziehung zu den REM-Summen, so sollte entsprechend der Abnahme der motorischen Aktivität in den REM-Perioden eine niedrige MV-Zahl einer hohen REM-Zahl gegenüberstehen und umgekehrt. Bei der Gegenüberstellung (Tabelle 11) zeigt sich, daß die Zahlenrelationen im Versuch Y und Z in etwa diesen Vorstellungen entsprechen, nicht jedoch die aus Versuch X. Hier steht gemessen an den Verhältnissen in den Versuchen Y und Z ein relativ hoher MV-Index einem hohen REM-Index gegenüber. Im Abschnitt IV wird versucht werden, dafür eine Deutung zu finden.

Tabelle 11 Gegenüberstellung des REM- und des MV-Indexes

Versuch	X (Propiramfumarat)	Y (Placebo)	Z (Promethazin)
REM-Index	129	40	26
MV-Index	44	34	78

F) Nebenwirkungen und Ergebnisse der neurologischen Prüfungen

Alle Versuchspersonen wurden am Ende der Versuche und erneut ca. 24 h später über subjektive Empfindungen und Nebenwirkungen befragt. Die wesentlichen Nebenwirkungen sind in Tabelle 12 zusammengefaßt. Auffallend ist das bei Testsubstanz X (d,l-PPS) in 5 Fällen auftretende Hitzegefühl und die nur bei Testsubstanz X beobachtete Übelkeit in 3 Fällen.

Bei Testsubstanz Z (Promethazin) in Kombination mit Alkohol ist in allen Fällen eine deutliche Verstärkung der Müdigkeit gegenüber dem Placeboversuch und gegenüber dem Versuch X (d,l-PPS) zu beobachten.

Die neurologischen Prüfungen ergaben keine verwertbaren Ergebnisse.

Tabelle 12 Nebenwirkungen

	Versuch X	Versuch Y	Versuch Z
Vp. 1	Schwindel, Hitzegefühl	Müdigkeit, Schwindel später Konzentra- tionsschwäche	Müdigkeit, starke Benommenheit
Vp. 2	Hitzegefühl	keinerlei Beschwerden	starke Müdigkeit
Vp. 3	unangenehmes Hitzegefühl	keinerlei Beschwerden	Müdigkeit
Vp. 4	Benommenheit, starkes Frieren	Frieren, sonst keine Beschwerden	starke Müdigkeit, schwere Glieder
Vp. 5	keine Beschwerden	kaum Müdigkeit, später Kopfschmerz	Müdigkeit
Vp. 6	Müdigkeit, Benom- menheit, Schweiß- ausbrüche	keinerlei Beschwerden	starke Müdigkeit u. Benommenheit
Vp. 7	leichte Müdigkeit	leichte Müdigkeit, rasche Erholung	starke Müdigkeit, Vp. wirkt verlangsamt
Vp. 8	Hitzegefühl, Blässe, Schwindel, Übelkeit, Tremor	Benommenheit	Schwindel, Müdigkeit
Vp. 9	Müdigkeit, Übelkeit	Müdigkeit	starke Müdigkeit, lange anhaltend
Vp. 10	Benommenheit, starke Müdigkeit	Schwindel, Müdigkeit	Schwindel, Müdig- keit, Frieren
Vp. 11	Müdigkeit, Übel- keit, Erbrechen, Kopfschmerzen	Müdigkeit	starke Müdigkeit, Schwindel
Vp. 12	Müdigkeit, wohliges Wärme- gefühl	Müdigkeit	starke Müdigkeit, Vp. macht sehr betrunkenen Eindruck

G) Überprüfung der Aussagen aus Abschnitt E
(Augenbewegungen und Mikrovibration)

Um die Aussagen aus Abschnitt E überprüfen zu können, wurde die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstiefen aus den Versuchen X, Y und Z ermittelt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefaßt.

Tabelle 13 Verteilung der Schlafstiefen aus Versuch X, Y und Z (in %)

	A-Werte	B-Werte	C-Werte
Versuch X (Propiramfumarat)	66 %	32 %	2 %
Versuch Y (Placebo)	71 %	22,5 %	6,5 %
Versuch Z (Promethazin)	36 %	49 %	15 %

Beim Vergleich der Werte aus Tab. 13 mit den Ergebnissen aus Abschnitt E (langsame Augenbewegungen) wird die Erwartung, bei dem Versuch X entsprechend der höchsten Anzahl an LAB-Werten auch die größte Anzahl an B-Stadien zu finden, enttäuscht.

Es stehen sich gegenüber bei

Versuch X	32 % B-Werte	und 100 % LAB-Werte
Versuch Y	22,5 % B-Werte	und 64 % LAB-Werte
Versuch Z	49 % B-Werte	und 90 % LAB-Werte

oder in den absoluten Zahlen ausgedrückt

Versuch X	350 B-Werte	und 4375 langsame Augenbewegungen
Versuch Y	245 B-Werte	und 2778 " "
Versuch Z	556 B-Werte	und 3939 " "

Im Versuch X steht also einer hohen LAB-Zahl eine, im Vergleich zu den Werten aus den beiden anderen Versuchen, zu niedrige Anzahl an B-Werten gegenüber. Das Verhältnis B-Werte zu LAB-Werten in den Versuchen Y und Z dagegen stimmt mit den Erwartungen ungefähr überein.

Andererseits bestätigt die prozentuale Verteilung der Schlaftiefenwerte in den einzelnen Versuchen zumindest teilweise die Postulate aus den Ergebnissen des Abschnittes E a. Tatsächlich weist Versuch Y (Placebo) neben vielen niedrigen Schlaftiefenwerten relativ viele hohe Werte auf. Versuch Z (Promethazin) zeigt viele mittlere Werte (B) und relativ viele hohe Werte, während Versuch X (Propiramfumarat) eine geradlinigere Verteilung zeigt (Abb. 5).

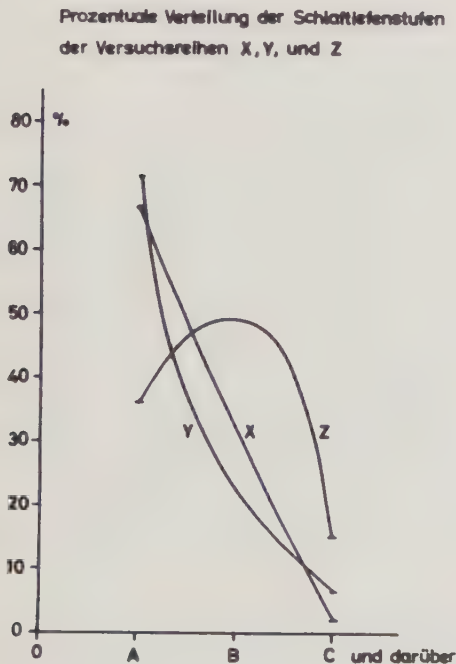


Abbildung 5

Aus der Abbildung wird der geradlinige Abfall der Häufigkeitsverteilung der Schlaftiefen in Versuch X deutlich. Versuch X nimmt damit eine Mittelstellung zwischen Versuch Y und Z ein.

IV. Diskussion

Aus den Ergebnissen der Versuchsreihen X, Y und Z lassen sich folgende Feststellungen treffen:

1. Testsubstanz X: d,l-PPS (Propiramfumarat) zeigt in Kombination mit Alkohol keine signifikant unterschiedliche Ermüdungswirkung im Vergleich zur reinen Alkoholwirkung, entspricht also dem Placebo. Sie unterscheidet sich aber signifikant in dieser Hinsicht von der Kombination Promethazin-Alkohol, bei der eine weitaus stärkere Ermüdungswirkung beobachtet wurde als beim Placebo-Alkoholversuch.

2. Eine sichere Kreislaufwirkung zeigte sich in der Dosierung von 50 mg bei keiner der Testsubstanzen.

Der leichte Pulsfrequenzabfall von der Zeit t:0' zur Zeit t:50' in allen drei Versuchsreihen ist zufällig. Versuch X (d,l-PPS+Alkohol) zeigte hier allerdings höhere und konstantere Werte. Besser zu verwerten sind die aus der EKG-Schreibung ermittelten Werte, da hier kontinuierlich über den Zeitraum von einer Stunde gemessen wurde. Sowohl unter d,l-PPS+Alkohol als auch unter Promethazin+Alkohol erfolgte gegenüber dem Placeboversuch eine geringe Pulsfrequenzsenkung. Dazu ist zu bemerken, daß die Abnahme der Pulsfrequenz in Versuch Z (Promethazin+Alkohol) durch die dort auftretende höhere Schlafentiefe zu erklären ist.

Auch die Blutdruckwerte aus den einzelnen Versuchen zeigte nur minimale Differenzen, die kaum eine eindeutige Aussage zulassen.

3. Eine Beeinflussung der Atemfrequenz zeigte sich im Vergleich zum Placebo nur bei d,l-PPS + Alkohol. Unter d,l-PPS + Alkohol sank die Atemfrequenz gegenüber den beiden anderen Versuchen um durchschnittlich 1,3/min.

4. Als Nebenwirkung trat Müdigkeit bei allen drei Versuchsreihen auf, am stärksten in Versuch Z. Diese Wirkung ist zum Teil alkoholbedingt und wird, wie Versuch Z zeigt, durch Promethazin verstärkt.

5. Testsubstanz X (d,l-PPS) in Kombination mit Alkohol zeigt im Vergleich zum Placebo eine Erhöhung der MV-Zahl in den Schläfrigkeitsstadien von A₂ und darüber. Die MV-Zahlen bei Wachheit wurden nicht verwertet, da es sich bei ihnen größtenteils um willkürliche Bewegungen handelt. Wie die Untersuchungen über den normalen Schlaf zeigen, tritt motorische Aktivität (in unseren Versuchen ausgedrückt durch die MV-Zahl) nur in klassischen Schlafstadien auf, während sie in REM-Perioden unterdrückt wird (14). Daraus folgt, daß in REM-Perioden niedrige MV-Werte bestehen sollten.

Unter Promethazin+Alkohol ergaben sich Verhältnisse, welche diesen Postulaten genügen, d.h. es traten hierbei neben den niedrigsten REM-Summen die höchsten MV-Summen aller drei Versuche auf (Tab. 11). Auch der Placeboversuch (reine Alkoholwirkung) entspricht diesen Vorstellungen. Hier stehen sich etwa gleich große Werte gegenüber, deren Höhe erwartungsgemäß etwa der halben Summe aus MV-Zahlen und REM-Werten im Versuch Z entspricht, d.h. die Summe der MV- und REM-Zahlen war in beiden Versuchen annähernd gleich. Die noch bestehende Differenz von 30 % niedrigeren Werten im Placeboversuch läßt sich durch die dort aufgetretene hohe Anzahl an A₀- und A₁-Stadien, welche nicht in die Wertung der MV-Zahlen aufgenommen wurde, erklären. Versuch Z weist 35 % weniger A-Stadien auf als der Placeboversuch (siehe auch Tab. 13), entsprechend muß sich dort die Zahl der MV-Werte erhöhen.

Demgegenüber fällt Versuch X (d,l-PPS+Alkohol) aus dem Rahmen. Hier traten die höchsten REM-Werte auf; auch die MV-Werte waren höher als im Placeboversuch. Die Summe beider überstieg die der beiden anderen Versuche um über 70 %. Zwar genügt Versuch X, für sich betrachtet, den oben angegebenen Verhältnissen des Normalschlafes, denn auch hier steht einer hohen REM-Zahl eine niedrige MV-Zahl gegenüber; dennoch weicht er von den beiden anderen Versuchen ab, so daß mit einer spezifischen Wirkung des Propiramfumarats gerechnet werden muß.

6. Die größte Anzahl an LAB-Werten trat unter d,l-PPS+Alkohol auf, korrelierte jedoch nicht mit der Anzahl der B-Stadien. Eine mögliche Erklärung dafür wäre das Auftreten von mehr ausklingenden A₂-Stadien in Versuch X. Dies erscheint jedoch bei Betrachtung der Gesamtzahl der in Versuch X aufgetretenen A-Stadien (66 %), vor allem im Vergleich zu der aus Versuch Y (71 %), nicht wahrscheinlich.

Promethazin (Z), in der hier verabreichten Dosis, vertieft also den alkoholinduzierten Schlaf erheblich, zeigt darüber hinaus jedoch keine Wirkungen, die nicht durch Alkohol in höherer Dosierung allein hätten ausgelöst werden können.

Propiramfumarat (d,l-PPS) verstärkt die Schläfrigkeit nach Alkohol nicht. Es zeigt im Gegensatz dazu geringe Tendenzen zur Aktivierung; in geringem Maße erhöht es die motorische Aktivität, stärker die psychische Aktivität, wobei sich sowohl die Höhe als auch das Verhalten dieser beiden Aktivitäten zueinander deutlich vom Kontrollversuch abhebt.

Damit ruft diese Substanz in Verbindung mit Alkohol einen vom Placeboversuch abweichenden Schlafzustand hervor.

Die Atemfrequenz fällt unter Propiramfumarat (d,l-PPS) und Alkohol etwas ab, sowohl im Vergleich zum Placeboversuch als auch zu der Kombination Promethazin/Alkohol. Dies steht in gewissem Gegensatz zu tierexperimentellen Untersuchungen (9), wonach d,l-PPS die durch Morphin verursachte Atmungs-dämpfung antagonisiert.

Eine Erklärung für das vom Placebo- und Promethazin/Alkoholversuch abweichende Verhalten der Versuchspersonen unter d,l-PPS/Alkohol bezüglich der Korrelation REM:IV und LAB:B-Stadien steht aus.

Ausgehend von früheren Untersuchungen (9) über d,l-PPS bzw. seiner Isomeren d-PPS und l-PPS, bietet sich jedoch folgende Möglichkeit an:

Wie schon in Abschnitt II (Methode und Material) kurz erwähnt, berichtet Hoffmeister (9) über eine beim Tier (Katze)

bewirkte dissoziative Vigilanzverschiebung unter l-PPS, d.h. dem linksdrehenden Isomer des d,l-PPS. Das rechtsdrehende Isomer, d-PPS, zeigte diesen Effekt nicht. Es ergab sich aus diesen Tierversuchen weiterhin, daß größere Dosen l-PPS eine morphinähnliche Wirkung zeigten, kleinere nicht. Auch hier verhielt sich d-PPS andersartig: es zeigte diese morphinähnliche Wirkung nicht. Im EEG kam es unter l-PPS zur Desaktivierung und zu einer dissoziativen Vigilanzverschiebung, während d-PPS das EEG insgesamt aktivierte.

Da anzunehmen ist, daß diese Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen zumindest teilweise auch auf den menschlichen Organismus zutreffen, könnten die antagonistischen Effekte der beiden Isomeren eine Erklärung für die von den beiden anderen Versuchen abweichenden und teilweise widersprüchlichen Resultate des Versuches X (d,l-PPS/Alkohol) geben. Das Razemat (d,l-PPS) bezöge demnach seine Wirkung aus den Einzeleffekten beider Isomere. Auch der im Gegensatz zum Placeboversuch auffällig gleichmäßige (siehe Abb. 5) Abfall der Häufigkeitsverteilung von niedrigen (Ao) zu höheren Schlaftiefenwerten (B-C) könnte auf ähnliche Effekte zurückzuführen sein, wobei durch die aktivierende Komponente des d,l-PPS eine gewisse Begrenzung sowohl der depressiven Alkoholwirkung als auch der desaktivierenden Komponente des d,l-PPS erreicht würde.

Diese mögliche dissoziative Vigilanzverschiebung könnte demnach die Diskrepanz zwischen motorischer Aktivität, ausgedrückt durch die MV-Zahl, und psychischer Aktivität, entsprechend den REM-Perioden, erklären.

Aussagen hinsichtlich der Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit sind aus den Ergebnissen des Versuches X (d,l-PPS/Alkohol) nur mit sehr großer Vorsicht zu treffen. Zwar wird die Vigilanz quantitativ gegenüber dem Placeboversuch nicht signifikant beeinflusst, doch erfolgt offensichtlich qualitativ eine Verschiebung, deren Auswirkung auf die Verkehrssicherheit nur mit psychodiagnostischen

Test ermittelt werden kann. Mit den in unseren Versuchsreihen angestellten groben neurologischen Tests konnten in Versuch X keine Veränderungen gegenüber dem Plazecoversuch festgestellt werden, doch auch im Versuch Z (Atosil/Alkohol), wo eine sicher negative Beeinflussung der Verkehrssicherheit zu erwarten ist, ergaben diese grobneurologischen Prüfungen keine verwertbaren Aussagen. Hier müssen feinere Methoden zur Prüfung von Reaktions-, Konzentrations- und Koordinationsvermögen angewandt werden.

Eine der wichtigsten Voraussetzungen zum Vergleich der Ergebnisse zweier Versuchsreihen sind identische Versuchsbedingungen. In unseren Versuchen war die wichtigste Bedingung der Schutz des Schlafenden vor äußeren Reizen. Da unsere Versuche bei Tage durchgeführt wurden, konnten unerwünschte Störfaktoren (Straßenlärm etc.) nicht unterdrückt werden. Da aber keine der Versuchsreihen bevorzugt durch äußere Einflüsse gestört wurde, mußten sich die dabei entstehenden Fehler ausgleichen. Bei der visuellen Schätzung der Schlafstiefenwerte im 40"-Intervall treten ebenfalls Fehler auf. Wie jede Schätzmethode liefert auch sie Resultate, die von der auswertenden Person abhängen; sie sind mittlere Werte einer nicht definierbaren Anzahl von Einzelwerten des 40"-Intervalls.

So können in verschiedenen 40"-Intervallen, denen z.B. das Schlafstadium A_1 zugeteilt wurde, kurze B-Stadien auftreten, doch überwiegen quantitativ Kriterien niedrigerer Stadien, so daß insgesamt diesem Stadium die Wertung A_1 zuerkannt wird. Dies erklärt auch, warum - wie in den Abbildungen 2 und 3 ersichtlich - langsame Augenbewegungen (LAB) in nicht B-Stadien angegeben sind. Die Augenbewegungen stellen einen feineren Indikator der Vigilanz dar, können jedoch als ausschließliche Kriterien nicht verwendet werden, da mit ihnen nicht alle Vigilanzbereiche erfaßt werden können.

Weitere Fehlernöglichkeiten sind unerkannte Artefakte. Auch für die Beurteilung der "rapid eye movements" darf angenommen werden, daß die Fehler in allen Versuchen gleich sind.

V. Zusammenfassung

1. An 12 gesunden Versuchspersonen wurde in Abständen von einer Woche je drei Versuche durchgeführt. Dabei erhielten die Versuchspersonen jeweils ein Medikament und 1,68 ml Alkohol/kgKG. Bei den Medikamenten handelte es sich um 50 mg d,l-PPS (Propiramfumarat) = X, ein Placeo = Y und um 50 mg Promethazin (Atosil^R) = Z.
2. Anschließend an die kombinierte Gabe von Medikament und Alkohol wurde das EEG über den Zeitraum von einer Stunde registriert. Zusätzlich wurden Blutdruck, Puls, Erschütterungen des Untersuchungsbettes und Atemfrequenz aufgezeichnet und die Versuchspersonen am Ende des Versuches über subjektive Nebenwirkungen befragt.
3. Promethazin (Z) verstärkt die alkoholbedingte Schläfrigkeit. Der Unterschied gegenüber dem Placebo war signifikant. Außer der von fast allen Versuchspersonen geklagten Müdigkeit traten unter Promethazin/Alkohol keine erfaßbaren Nebenwirkungen auf.
4. Propiramfumarat (X) in der Kombination mit Alkohol zeigte im Vigilanzablauf keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Placebo (Y).
5. Eine Analyse der Augenbewegungen und der Mikrovibration ergab Unterschiede zwischen Propiramfumarat/Alkohol (X) und Placebo/Alkohol (Y). Diese Abweichungen werden durch eine mögliche Vigilanzverschiebung zu erklären versucht.

Literatur

1. Bente, D.,
Vigilanz, dissoziative Vigilanz-
verschiebung und Insuffizienz des
Vigilitätstonus. Ein Beitrag zur
psychophysiologisch-Fundierung der
experimentellen Psychiatrie.
Begleitwirkungen und Mißerfolge der
psychiatrischen Pharmakotherapie,
Bad Kreuznach 3.4. - 4.4.1964
Thieme Verlag, Stgt. 1964, 13
2. Dement, W. und Kleitmann, N.,
The relation of eye movements during
sleep to dream activity.
An object method for the study of
dreaming.
J. exp. Psychol. 53 (1957), 339-346
3. Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen,
6. Auflage 1962
4. Doenicke, A. und Kleinert, H.,
Arzneimittel, Alkohol und Verkehrs-
tüchtigkeit.
Med. Klinik 21 (1967), 835 - 840
5. Doenicke, A. und Sigmund, W.,
Prüfung der Verkehrssicherheit nach
Verabreichung von Fluphenazindihydro-
chlorid und Alkohol.
Arzneimittelforschung 14 (1964), 907
- 5.a. Post, H.,
Psychodiagnostische Untersuchungen
über den Einfluß einiger wichtiger
Pharmaka und ihrer Kombination mit
Alkohol auf die menschliche Leistungs-
und Konzentrationsfähigkeit.
Inaugural-Dissertation,
Universität München 1965
6. Eerola, R.,
The effect of ethanol on the
toxicity of promazine, promethazine
and hydroxyzine.
Acta anaesth. scandinav. 7 (1963),
87 - 95
7. Händel, K.,
Rechtsfragen zum Thema Arzneimittel
und Verkehr.
Arzneimittelforsch. 14 (1964), 915

8. Herman, E.H., Observations of drug effects on a type of spinal motor activity. Arch. int. Pharmacodyn. 165, No.2 (1967) 425 - 429
9. Hoffmeister, F., Tierexperimentelle Untersuchungen über den Schmerz und seine pharmakologische Beeinflussung. In Arzneimittelforsch., 16. Beiheft, Editio Cantor KG., Antendorff/Wttbg. 1968
10. Klein, H., Alkohol und Medikamente. I. Durch Medikamente verursachte Alkoholunverträglichkeit und verstärkte Alkoholwirkung. Fortschr. Med. 82 (1964), 169
11. Klein, H., Alkohol und Medikamente. II. Durch Medikamente veränderte Alkoholwirkung. Fortschr. Med. 82 (1964), 335
12. Kugler, J., Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966, 2. Auflage
13. Kuhlo, W., Das Einschlafserlebnis und seine neurophysiologischen Korrelate. Archiv f. psych. Nervenkr., 205 (1964), 687 - 714
14. Kuhlo, W., Das Hirnstrombild im Schlaf. Mü. med. Wschr. 107 (1965), 1842 - 1849
15. Kuschinsky, G. und Lüllmann, H., Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966, 2. Auflage
16. Laves, W., Zur Pharmakologie von Verkehrsunfällen. Mü. med. Wschr. 101 (1959), 1427 - 1430
17. Leak, D. und Desmond, G., Promethazine poisoning: clinical and electroencephalographic observations. Brit. med. J. (1967)/II, 31 - 32

18. Loomis, A.L., Harvey, E.N. and Hobart, G.A.,
III. Distribution of the disturbance-patterns in the human EEG with special reference to sleep.
J. neuropsychiol., Springfield, Mass. I, (1938) 413 - 430
19. Molson, G.R., Mackey, J.A., Smart, J.V. and Turner, P.,
Effect of promethazine-hydrochloride on handeye coordination.
Nature (London) 209, No. 5022, (1966) 516
20. Murphee, H.B., Pfeiffer, C.C. und Coldstein, L.,
EEG-effects of antihistamines.
Pharmacologist, 7, No.2, (1965) 145
21. Niederberger, W.,
Arzneimittel und Vitaminprüfungen am Menschen mit Hilfe der Biometrie.
In "Vitamine" 1968, Hoffmann - La Roche A.G., Grenzach/Baden
22. Osterhaus, E.,
zitiert in Doenicke, A. und Kleinert, H., "Arzneimittel und Verkehrstüchtigkeit".
Med. Klinik, 21 (1967), 835 - 840
23. Patau, K.,
Zur statistischen Beurteilung von Messungsreihen.
Biolog. Z.bl., 63 (1943), 152
24. Rink, M.,
Arzneimittel und Verkehr.
Erläuterungen zur Stellungnahme der Bundesärztekammer zur Einschränkung der Verkehrstauglichkeit durch Arzneimittel.
Dtsch. Apoth. Ztg., 105, No. 40 (1965), 1357 - 1368
25. Schindel, L.,
Die Bedeutung des Placebos für die klinisch therapeutische Forschung.
Arzneimittelforschung 15 (1965), 936 - 940
26. Soehring, K.,
Intravenöse Kurznarkose in der Praxis?
Med. Klinik, 50 (1955), 1671
27. Stone, G.S., Leung, K.C., und Hine, C.H.,
Effects of alcohol, drugs and lowered environmental temperatures on conditioned avoidance response in rats.
Toxicol. appl. pharmacol. 8 (1966), 35

28. Wagner, H.J.,

Die medikamentöse Beeinflussung der Leistungsfähigkeit und ihre Bedeutung für die Verkehrssicherheit.

Mü. med. Wo.schr. 101 (1966),
275 - 282

29. Wagner, H.J.,

Die Bedeutung der Untersuchung von Harn- bzw. Harnproben auf Arzneimittel nach Verkehrsunfällen auf Grund der Überprüfung von 2060 Personen.

Arzneimittelforsch. II (1961), 992

Danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. J. Kugler und Herrn Prof. Dr. A. Doenicke für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung und Beratung in allen kritischen Fragen.

Großen Dank schulde ich auch Fräulein M. Laub, die in hervorragender Weise bei der Durchführung der Versuche behilflich war.

LEBENS LAUF

Als erstes von drei Kindern des Arztes Dr. med. Gerhard Konrad und seiner Frau Susanne, geb. Osthelder, wurde ich am 5.2.1942 in Königsberg/Pr. geboren.

1948 trat ich in Kochel/Obb. in die Volksschule ein und wechselte 1953 in die Oberrealschule nach Bad Tölz über. Im Juli 1963 legte ich in Bad Tölz das Abitur ab und begann im Wintersemester 1963/64 das Studium der Medizin an der Universität in Tübingen. Nach bestandem Physikum im Oktober 1966 setzte ich mein Studium im Wintersemester 1966/67 an der Universität in Innsbruck/Österreich fort. Im Sommersemester 1967 immatrikulierte ich mich an der Universität in München und schloß dort mein Studium mit dem Staatsexamen am 16.12.1969 ab.

1966 ging ich die Ehe mit Christl von Steinburg ein, aus der unsere Kinder Felix und Anja hervorgingen.

Die Medizinalassistentenzeit begann ich am 1.2.1970 an der I. Universitätsfrauenklinik in München. Im Juni 1970 wechselte ich auf die chirurgische Abteilung des städtischen Krankenhauses in Penzberg über, wo ich bis Ende Oktober 1970 beschäftigt war.

Seit dem 1.11.1970 arbeite ich auf der II. med. Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing und stehe nun am Ende meiner Medizinalassistentenzeit.

